Münster 1936 No 99 Med DiSS

Aus der Augenklinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. A. v. Scily.

Über eine neue Methode

zur quantitativen und zuverlässigen Auswertung pharmakologischer nnd anderer Reaktionen an der Pupille.

⚙

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Hilde Große Schönepauck
aus Wellingholzhausen.

1935.

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.
Referent: Professor Dr. F. Poos.
Korreferent: Professor Dr. A. v. Szily.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0057

Ueber eine neue Methode zur quantitativen und zuverlässigen Auswertung pharmakologischer und anderer Reaktionen an der Pupille.

Einleitung.

a) Allgemeines über die Pupille als Testobjekt.

Die Pupille spielt häufig in der experimentellen Physiologie und Pathologie sowie in der klinischen Diagnostik eine wichtige Rolle als Testobjekt und als Indikator für Zustandsänderungen im Gesamtorganismus, soweit diese direkt oder indirekt nervöse Impulse erzeugen, die den Irismuskeln zugeleitet werden.

Die Pupillenweite wird durch autonom dirigierte Nervmuskelorgane eingestellt, deren Tätigkeit durch Beobachtung der Pupillenbewegung leicht kontrollierbar ist. Es handelt sich hierbei um den sympathisch innervierten Dilatator und parasympathisch innervierten Sphinkter pupillae (Zusammenfassende Darstellung der Physiologie und Pathologie der Pupille siehe bei C. Behr[1]). Nach den Untersuchungen von F. Poos[2]) und zahlreichen Nachuntersuchungen muß für den Sphinkter pupillae eine Doppelinnervation angenommen werden und zwar eine fördernde durch den Parasympathicus und eine hemmende durch den Sympathicus. Die Annahme einer gleichzeitigen Hemmung des stärkeren Sphinkter bei Reizung des schwächeren Dilatators macht bei dem ungleichen Kräfteverhältnis der beiden Muskeln den Pupillarmechanismus in befriedigender Weise verständlich.

Schwer auszudeuten und anteilsmäßig abzutaxieren sind die eigentlichen, vielfach komplexen Vorgänge, die jeweils zu pupillomotorischen Effekten geführt haben. Dieses hängt damit zusammen, daß häufig gleichzeitig von verschiedenen Stellen aus ein Einfluß auf die Pupillenweite zustande kommen kann.

An erster Stelle stehen hier die Vorgänge, die dem Lichtreflex zu Grunde liegen und deren pupillomotorische Wirksamkeit in hohem

Grade abhängig ist von den sehr variablen Adaptationszuständen der Netzhaut (Schirmer[4]). Demgegenüber tritt die Veränderung der Pupillenweite im Sinne einer Verengerung durch Mitinnervation bei der Naheinstellung dem Umfange und der Bedeutung nach zurück.

Um zunächst beim Zentralnervensystem zu bleiben, sei erwähnt, daß auch Vorgänge in der Hirnrinde als sog. Hirnrinden- oder Psychoreflexe (Joh. Müller[5]), Haab[6]) Einfluß auf die Pupillenmotorik haben. Ferner sind es Aenderungen im Erregungszustande der Sphinkterkerne, die in Analogie gebracht werden können zu denen des Atemzentrums (z. B. nach Wieland und Schön[7]) Aenderungen der Co_2 Spannung im Blute, Verdauungsmiosis, Schlafmiosis, ferner Aenderungen der Pupillenweiten durch Narkotika usw.).

Bekannt sind ferner die besonders auch im Tierexperiment häufig zu beobachtenden emotionellen Erweiterungsreaktionen und die Schmerzreaktionen, die sowohl durch eine aktive Sympathicusinnervation wie durch eine Sphinkterhemmung entstehen können (siehe bei Behr[1]). Ferner gehören hierhin Tonusänderungen im Irismuskelapparat, die mit Tonusänderungen im autonomen Nervensystem parallel gehen sollen, und in einem unübersehbaren großen Umfange die klinische und experimentelle pharmakologische Einwirkung mit einer entsprechenden Mannigfaltigkeit der pharmakologischen Wirkungsbilder, wobei als Angriffspunkte die Muskelzelle selbst, myoneurale Zwischenverbindungen, die Nervenendigungen, ganglionäre Schaltstationen und die Zentralorgane in Frage kommen.

Es erhellt aus dieser Darstellung, daß man in sehr vielen Fällen nur mit kritischen Vorbehalten die beobachtete Aenderung der Pupillenweite auf einen bestimmten Vorgang oder eine bestimmte Zustandsänderung im Organismus beziehen darf.

In der Vorstellung, daß in einer Verschiebung des Kräftegleichgewichts zwischen sympathisch innerviertem Dilatator und, wie man annahm, nur parasympathisch gesteuertem Sphinkter pupillae entsprechende Tonusänderungen im autonomen Nervensystem zum Ausdruck kommen müßten, stellt man häufig sog. pharmakodiagnostische Reaktionen am Auge an, um z. B. mit kleinen Sympathicus- oder Parasympathicusreizmitteln eine leichtere Ansprechbarkeit der Irismuskeln in der einen oder anderen Richtung festzustellen. Die Beurteilung der hierbei beobachteten Pupillenphänomene ist, außer durch Fehlerquellen, die unten nähere Erörterung finden werden, weiterhin noch dadurch erschwert, daß häufig der Zustand der Augengewebe oder bestimmte Funktionen am Auge bei den kranken Patienten nicht normal sind. Hierfür sei als Beispiel die Pharmakodiagnostik mit dem Adrenalin am Auge angeführt:

In Analogie des pupillomotorisch Ueberschwelligwerdens einer instillierten Adrenalinlösung 1 : 1000 bei Sympathicuslähmung, bei welcher bekanntlich die Sensibilisierung des Erweiterungsapparates der Pupille den Eintritt einer sog. paradoxen Adrenalinmydriasis ermöglicht (Meltzer, S. J. u. Meltzer-Auer, Clara[8]), hat man bei Patienten, die ebenfalls auf Adrenalin 1 : 1000 mit Mydriasis reagierten, auf einen gesteigerten Tonus des Sympathicus, so vor allem bei Basedow, geschlossen (sog. Loewische[9]) Reaktion). Es wurde aber z. B. beim Basedow übersehen, daß stärkerer Exophtalmus mit seltenem Lidschlag häufig Epithellaesionen Vorschub leistet und nicht nur das Adrenalin, sondern alle diffusiblen Stoffe in größeren Mengen durch die Hornhaut zum Erfolgsorgan eindringen können; beim Keratokonus, der nach Ansicht einiger Autoren endokrin (Schilddrüsendysfunktion) bedingt sein soll, weil die Adrenalinreaktion am Auge positiv ausfallen kann (Verderame[10]), ist es aber die Dünne der Cornea, häufig mit Epitheldegeneration an der Spitze, die einen vermehrten Uebertritt des Adrenalins gestattet; mit einer Facialislähmung sollen, auf Grund der dabei erzeugbaren Adrenalinmydriasis auch okulare sympathische Nervenfasern mit zu Grunde gehen (K. Loewy[11]). Der Autor übersah aber, daß die Epithelerkrankung durch den Lagophthalmus und der aufgehobene Tränenabfluß zur Nase hin, einen vermehrten Uebertritt sämtlicher instillierten autonomen Nervengifte gestattet (Poos, F.[12]). Die Adrenalinmydriasis bei reflektorischer Pupillenstarre (Adrogué, Estéban u. Manuel Balado[13]) erklärt sich, wie unten experimentell nachgewiesen wird, durch den fehlenden Lichttonus des Sphinkters, wodurch auch sonst unterschwellige Mengen die Erweiterungskräfte der Iris überwiegen lassen. Die Adrenalinreaktion beim Diabetes, Glaukom, manchen intestinalen Erkrankungen usw. ist schwer zu erklären; jedenfalls darf die sichere Beweiskraft dieser Reaktion für das Vorliegen eines besonders gesteigerten Tonus des Sympathicus in Frage gezogen werden.

Zu allen diesen Schwierigkeiten, die sich einer befriedigenden Ausdeutung der Pupillenphänomene entgegenstellen, kommen nun noch die Fehlerquellen bei der quantitativen Registrierung von Aenderungen der Pupillenweite, die allen bisherigen pupillometrischen Methoden in mehr oder weniger hohem Maße anhaften.

b) Ueber Pupillometrie.

Es gibt eine ganze Reihe von Instrumenten, mit denen die Pupillenweite mit großer Genauigkeit abgelesen werden kann. Auch kann heute ein schneller Bewegungsablauf der Pupille, wie z. B. der Lichtreflex, durch die Kinematographie zeitlupenähnlich so festgehalten wer-

den, daß eine genaue Analyse der Latenzzeit und der zeitlichen Verhältnisse der Verengerungsbewegung möglich ist.

Für einfache klinische Notierungen der Pupillenweiten bei mittlerer Beleuchtung genügt die Messung durch Vergleich mit einer Meßskala oder mit schwarzen Kreisflächen verschiedener Größe. Mit einiger Uebung kann man mit diesen einfachen Vergleichsskalen die Pupillenweite auf ¼ mm Genauigkeit ablesen.

Die kompliziert gebauten Meßapparate mit genauerer Ablesemöglichkeit, wie auch das bei den vorliegenden Untersuchungen benutzte Fernrohr mit Okularmikrometer, sind nur anwendbar bei gleichzeitiger künstlicher Beleuchtung des Auges. Auch diese Geräte eignen sich im klinischen Betrieb in ausgezeichneter Weise zur Messung der im Moment der Untersuchung eingestellten Pupillenweite, zu quantitativen Vergleichen zwischen rechts und links, zur Beobachtung des Lichtreflexes, zur Messung der Erweiterungsfähigkeit der Pupille bei künstlicher Mydriasis usw.

Für das Resultat mehr oder weniger lange dauernder wissenschaftlicher Untersuchungen, wobei die Pupille als Testobjekt dient, ist die hinlängliche Ablesegenauigkeit des Meßinstrumentes aber nur eine von einer ganzen Reihe wichtiger Voraussetzungen. Kleine allmählich eintretende und wieder abklingende Schwankungen der Pupillenweite, die durch wiederholte Messungen auch in ihrem zeitlichen Ablauf genau verfolgt werden sollen (Aenderung des Adrenalinspiegels im Blute, Wirkung der veränderten CO_2-Spannung im Blute z. B. nach Nahrungsaufnahme auf die Hirnzentren, Schwellenwertsbestimmungen für die Irismuskeln, Nachweis kleiner Mengen pupillomotorisch wirksamer Mittel, Unterschiedswirkungen bei einseitigen Innervationsstörungen, pharmakodiagnostische Untersuchungen an der Pupille bei Allgemeinstörungen des autonomen Nervensystems usw.), können nur dann als Folge des Eingriffs angesehen oder auf veränderte Allgemeinzustände bezogen werden, wenn eine hinlängliche Konstanz der Untersuchungsbedingungen gewährleistet wird. Dieses ist aber in vielen Fällen nicht möglich.

Es genügt nicht allein, immer die gleiche Belichtungsintensität zu wählen, sondern es muß auch den sich immer ändernden Adaptationszuständen der Netzhaut Rechnung getragen werden, besonders dann, wenn der Versuch sich über den Nachmittag bis zum Abend erstreckt. Es läßt sich z. B. für jedes Mydriatikum ein Schwellenwert finden, bei dem nach einseitiger Instillation bei heller Tagesbeleuchtung keine Veränderung eintritt, bei Beobachtung im halbdunklen Raum dagegen eine Anisokorie deutlich wird.

Es kommt ferner darauf an, daß bei der in gewissen Zeitabständen wiederholten Pupillometrie immer die gleichen Netzhautstellen belichtet werden, da der Grad der Verengerung der Pupillen nicht nur vom Adaptationszustand und der Beleuchtungsintensität, sondern auch vom Ort des Auftreffens des Lichtes auf die Netzhaut abhängig ist. Die Netzhautmitte ist am stärksten pupillomotorisch erregbar, und die Erregbarkeit nimmt zur Netzhautperipherie hin ab.

Von großer Bedeutung ist auch die Weite der Lidspalte, auf deren Konstanz bei den einzelnen Messungen geachtet werden muß. Am auffallendsten treten hier Unterschiede bei albinotischen Tieren in Erscheinung, deren Iris und Sklera bekanntlich in hohem Maße lichtdurchlässig sind.

Bei den Untersuchungen ist ferner darauf zu achten, daß während der Ablesung der Pupillenweite keine Allgemeinerregungen auftreten können, die besonders beim Kaninchen leicht zu vorübergehenden Erweiterungsreaktionen führen.

Bei Versuchen, die sich über 24 Stunden erstrecken, wird die Beurteilung der sich versuchsmäßig ändernden Pupillenweite (z. B. Abklingen pharmakologischer Reaktion) auch bei Kaninchen durch die spontane Schwankung der Pupillenweite gestört, die wir beim Menschen mit Schlafmiosis bezeichnen (siehe die dbgl. Untersuchungsergebnisse unten).

Die bisher beste Versuchsanordnung zur Ausschaltung wenigstens eines großen Teiles aller der erwähnten Schwierigkeiten, welche die Konstanz der Untersuchungsbedingungen in hohem Maße stören, ist von Trendelenburg[14]) u. Shimidzu[15]) ausgearbeitet worden. Die Autoren haben, um an der Pupille als Testobjekt Aenderungen im Adrenalinspiegel im Blute feststellen zu können, die Irismuskeln durch Exstirpation des Ggl. cerv. supr. gegen Adrenalin sensibilisiert und für den Versuch ferner den Sphinkter durch Atropin ausgeschaltet, d. h. die Pupille lichtstarr gemacht. So ergab sich eine wesentlich höhere Ansprechbarkeit des schon sensibilisierten Erweiterungsapparates durch Fortfall des starken Lichttonus des Sphinkters, der sonst imstande ist, eine geringgradige Zunahme der Erweiterungsspannung der Pupille zu überkompensieren. Die Adrenalinmydriasis konnte so quantitativ mit Fernrohr und Meßskala genau abgelesen werden. Es ergaben sich hierbei regelmäßige quantitative Beziehungen zwischen Pupillenerweiterung, Blutzuckerspiegel und Adrenalinkonzentration im Blute. Nicht nur der Lichtreflex und der variable Netzhautadaptationszustand sind bei dieser Versuchsanordnung ausgeschaltet, sondern infolge der Sympathicuslähmung auch Störungen durch Beeinflussung des Augen-

sympathicus durch Lichterregung des Sphinkters, die doch zum mindesten als wahrscheinlich in Betracht zu ziehen sind (B e h r[1]).

Gegen diese Methode ist also kaum etwas einzuwenden, soweit mit ihr feinste Sympathicusreaktionen quantitativ erfaßt werden sollen. Die Ausschaltung des Sympathicus durch Ganglionexstirpation und Ausschaltung des Sphinkters resp. Parasympathicus durch Atropinlösung macht aber die Pupille als empfindliches Testobjekt für alle anderen Reaktionen unbrauchbar. Vor allem kann an ihr nicht mehr erkannt werden, was in sympathicushemmender, parasympathicusfördernder und parasympathicushemmender Richtung wirkt.

Für eine quantitative und zuverlässige Auswertung pharmakologischer und anderer Reaktionen an der Pupille wurde bei meinen Untersuchungen das **künstlich erblindete Kaninchenauge** benutzt. Die Beschreibung der neuen Methode, ihre theoretische Begründung und der Nachweis ihrer Leistungsfähigkeit ist der Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

I. Teil.

a) Allgemeines über die amaurotische Pupillenstarre.

Wird in einem Auge durch Erkrankung der Netzhaut oder des Opticus (sensorischer, zentrifugaler Teil der Lichtreflexbahn) der pupillomotorische Lichtreiz überhaupt nicht perzipiert oder blockiert, so bleibt die Pupille bei Belichtung ohne Verengerungsreaktion. Bei Belichtung des anderen sehenden Auges tritt beim Menschen infolge der Halbseitenkreuzung der Opticusfasern im Chiasma, die sog. konsensuelle Verengerungsreaktion auf dem erblindeten Auge ein. Bei Tieren, wie z. B. den Kaninchen, die keine Halbseitenkreuzung besitzen, ist eine solche konsensuelle Verengerung der Pupille nicht nachweisbar. Beim Menschen ist ferner auf dem erblindeten Auge noch eine Pupillenverengerung durch den Lidschluß und die Naheinstellung zu erzeugen. Eine Starre der Pupille ist also bei erblindetem Auge nur bei direkter Belichtung festzustellen. Dieser klinisch eindeutige Befund wird mit „amaurotischer Pupillenstarre“ bezeichnet.

Wegen der bestehenden konsensuellen Reaktion sind beim Menschen beide Pupillen bei einseitiger Erblindung für gewöhnlich gleich weit, während beim Kaninchen eine starke Anisokorie besteht. Aber sowohl beim Kaninchen als auch beim Menschen mit doppelseitiger Erblindung sind die amaurotisch starren Pupillen auffallend weit und entsprechen in ihrer Weite wohl der Dunkelmydriasis der Pupillen.

Tabelle I.

Uebersichtstabelle der vertikalen Papillendurchmesser bei amaurotischen und normalen Kaninchenaugen

(unter Ausschluß albinotischer Tiere).

	R. Auge (Amaurose).			L. Auge (normal).		
Kaninchen Nr.	Bei Beginn der Belichtung	15 Minuten nach der Belichtung	Differenz	Bei Beginn der Belichtung	15 Minuten nach der Belichtung	Differenz
517	22 Tstr. = 7,33 mm	22 Tstr. = 7,33 mm	0	20 Tstr. = 6,66 mm	17 Tstr. = 5,66 mm	1,0
519	23 Tstr. = 7,66 mm	23 Tstr. = 7,66 mm	0	20 Tstr. = 6,66 mm	17 Tstr. = 5,66 mm	1,0
521	24 Tstr. = 8,0 mm	24 Tstr. = 8,0 mm	0	19 Tstr. = 6,33 mm	16 Tstr. = 5,33 mm	1,0
523	22 Tstr. = 7,33 mm	22 Tstr. = 7,33 mm	0	18 Tstr. = 6,0 mm	14 Tstr. = 4,66 mm	1,34
524	23 Tstr. = 7,66 mm	23 Tstr. = 7,66 mm	0	19 Tstr. = 6,33 mm	16 Tstr. = 5,33 mm	1,0
525	23 Tstr. = 7,66 mm	23 Tstr. = 7,66 mm	0	20 Tstr. = 6,66 mm	17 Tstr. = 5,66 mm	1,0
Mittelwert	22,83 „ = 7,61 mm	22,83 „ = 7,61 mm	0	19 Tstr. = 6,33 mm	16 Tstr. = 5,33 mm	1,05

Die Ursache für die auffallende Weite der lichtstarren Pupille ist der Fortfall der Erregung des Sphinkterkernes und des in die deszendierende Bahn eingeschalteten Ganglions durch das Licht. Der Eigentonus dieser Zentralorgane bleibt aber bestehen, so daß nicht angenommen werden kann, daß bei der amaurotisch starren und weiten Pupille der Sphinkter seinen Tonus vollständig verloren hat. Zu berücksichtigen ist auch noch der Eigentonus des Muskels selbst. Und in der Tat lassen sich durch Atropin und Scopolamin die lichtstarren Pupillen, wie die unten gezeigten Kurven veranschaulichen, noch bis zu 3 mm erweitern. Wir müssen daher annehmen, daß bei der amaurotischen Mydriasis durch Fortfall des Lichttonus für den Sphinkter die Erweiterungskräfte ebenso wie beim Auge im Dunkeln die Oberhand gewinnen. Die Erweiterungsspannung der Pupille kommt zustande durch smypathisch fördernde Impulse für den Dilatator und sympathisch hemmende Impulse für den Sphinkter.

Aus der Uebersichtstabelle der vertikalen Pupillendurchmesser bei amaurotischen und normalen Kaninchenaugen (Tabelle I) geht hervor, daß sich die Pupillen ohne Lichttonus bis auf durchschnittlich 7,61 mm erweitern. Der vertikale Durchmesser der Pupille des normalen Auges beträgt bei Dunkeladaptation durchschnittlich 6,33 mm, wobei zu berücksichtigen ist, daß im Augenblick der Beleuchtung zwecks Messung des Durchmessers bis zur Ablesung die Pupille sich schon verändert hat. Die Weite für das amaurotische und dunkel adaptierte Auge können daher wohl als annähernd gleich angesehen werden. Nach 15 Minuten langer Belichtung verengert sich beim Kaninchen die Pupille des normalen Auges durchschnittlich um 1,05 mm. Diese Differenz zwischen der Dunkelmydriasis und der Pupillenweite nach Belichtung ist natürlich nur ein relativer Wert und bezieht sich nur auf die von uns eingehaltenen Untersuchungsbedingungen (siehe unten), insbesondere auf die gewählte Belichtungsintensität. Bei Anwendung stärkerer Lichtquellen und Benutzung von albinotischen Augen sind die Differenzen größer. Immerhin bleibt die Amplitude der Verengerung nach Belichtung des Dunkelauges bei Kaninchen deutlich hinter der bei jugendlichen Menschen zurück.

Tabelle II.

Durchschnittliche Pupillenweiten beim Menschen
(nach Mitteilungen der Firma Busch, Nitsche u. Günther, Dez. 1930).

Lebensalter Jahre	Tagespupille mm	Nachtpupille mm	Differenz mm
20	4,7	8,0	3,3
30	4,3	7,0	2,7
40	3,9	6,0	2,1
50	3,5	5,0	1,5
60	3,1	4,1	1,0
70	2,7	3,2	0,5
80	2,3	2,5	0,2

Beim Menschen beträgt die Differenz bis zum 20. Lebensjahr, wie aus der beigegebenen Vergleichstabelle hervorgeht, 3,3 mm und nimmt mit zunehmender Altersrigidität der Iris und Alterssklerose der Gefäße immer mehr ab (Tabelle II).

b) Die Erzeugung einer Amaurose beim Kaninchen.

Bevor wir zur Beschreibung der Versuchsanordnung und eingehaltenen Untersuchungstechnik kommen, soll angegeben werden, auf welche Art und Weise die einseitige Erblindung beim Kaninchen erzeugt wurde. Die Erzeugung einer vollständigen Amaurose unter gleichzeitiger Schonung des Ganglion ciliare und der die Irismuskeln versorgenden Nerven und Nervenäste ist nicht so leicht, als es den Anschein hatte. Eine isolierte intracranielle Opticusdurchschneidung bietet erhebliche Schwierigkeiten und ist sehr umständlich. Eine einfache retrobulbäre Opticusdurchschneidung ist wegen der Mitdurchschneidung der Nerven für die Irismuskeln nicht möglich. Der Eingriff mußte daher intraokular vorgenommen werden.

Wir benutzten zur Zerstörung des Opticus (Papille) zunächst den Hochfrequenzstrom. Es wurde der eine Pol in Form einer fast bis zur Spitze isolierten Nadel unter Führung des Augenspiegels diaskleral in die Papille eingestoßen und eine Elektrokoagulation vorgenommen. Von den so operierten fünf Tieren zeigten jedoch drei nach einigen Tagen wieder eine geringe Lichtreaktion (amblyopische Pupillenschwäche), während nur zwei allen Anforderungen bezüglich einer amaurotischen Starre der Pupille entsprachen. Bei einer weiteren Serie

von Tieren wurde einseitige Erblindung in einfacherer Weise durch diasklerale Abrasio der Papillengegend mit einem kleinen scharfen Löffel erzielt, wobei gleichzeitig eine völlige Zerstörung der Netzhaut in größerem Umfange vorgenommen werden kann. Hierdurch werden auch die Zentralgefäße zerstört und die Verletzung der Aderhaut führt zu einer stärkeren Blutung im Glaskörper, die aber für den Zweck, dem das amaurotische Auge im Versuch dienen soll, belanglos ist. Es kommt nur darauf an, daß die Vorderkammerverhältnisse für ein freies Pupillenspiel normal bleiben und die Irisinnervation nicht unterbrochen wird. Im Anschluß an die Abrasio am hinteren Augenpol gelangt, wohl infolge der starken Opticusreizung, eine maximale Miosis bis zur Größe eines Stecknadelknopfes zur Beobachtung, die bald wieder abklingt und im Verlaufe von wenigen Stunden der amaurotischen Mydriasis Platz macht. Nach zwei bis drei Tagen zeigten die Pupillen, wie die weitere Beobachtung ergab, konstante Verhältnisse und die Augen befanden sich in einem Zustande, daß sie etwa nach acht Tagen in den Versuch genommen werden konnten.

c) Die Versuchsanordnung.

Die Untersuchungen wurden immer in einem besonderen Raume vorgenommen, der Vorrichtungen zur vollständigen Abdunkelung besaß. In diesem vollständig abgedunkelten Raume befanden sich während der Versuche die Tiere in besonders kleinen Ställen, so daß immer die Gewähr für einen gleichmäßigen Adaptationszustand der Netzhaut gegeben war.

Für den Versuch selbst, resp. für die Pupillenmessungen, kommen die Tiere in einen Holzkasten mit Kopföffnung oben vorn. Der Kopf wird hierbei in genügender Weise durch den oberen Schiebedeckel mit Halsausschnitt und durch die Kinnauflage vorn fixiert. Zur Beleuchtung des Auges dient rechts und links eine Mattbirne mit Lichtschutz für den Beobachter. Die Entfernung der Lichtquellen vom Auge und die Belichtung des Netzhautortes blieb für beide Seiten immer konstant. Zur Ablesung der Pupillenweite diente ein kleines Fernrohr mit drehbarem Meßokular, wobei bei der von uns gewählten ausreichenden Vergrößerung drei Teilstriche der Meßskala genau 1 mm entsprachen. Auf diese Weise war eine Ablesung der Pupillenweite mit genügender Genauigkeit leicht durchzuführen. Die leichte psychische Erregbarkeit der Kaninchen, die häufig zu kurz dauernden Erweiterungsreaktionen besonders der amaurotischen Seite führt, erfordert die Vermeidung aller Erregungsanlässe und die Vermeidung der Ablesung der Pupillenweite, bevor eine Erregung (z. B. durch Hineinsetzen in den Kasten mit Kopffixierung) abgeklungen ist.

Die weitere Aufgabe besteht nun darin, den Beweis zu erbringen, daß erstens vollständige Lichtstarre der Pupille auch bei stärkster Dunkeladaptation bestand und daß zweitens die Nerven für die Irismuskeln intakt geblieben waren. Das erstere war leicht durch einfache Kontrollierung festzustellen; das zweite durch den Nachweis einer leichten Ansprechbarkeit des Dilatators und Sphinkters auf kleine Mengen der sympathischen und parasympathischen Nerven (Schwellenwertsbestimmungen). Erst dann wurden die Pupillen für die endgültigen Versuche benutzt.

Untersuchungen über das Verhalten der Pupillen (spontan oder nach Beeinflussung durch Gifte), die sich fortlaufend bei gleichmäßiger Dunkeladaption über 24 Stunden erstrecken und wobei durch die Vorbehandlung der Tiere ein Vergleich zwischen der normalen, auf Licht reagierenden Pupille und der anderen lichtstarren Pupille möglich ist, sind bisher noch nicht gemacht worden.

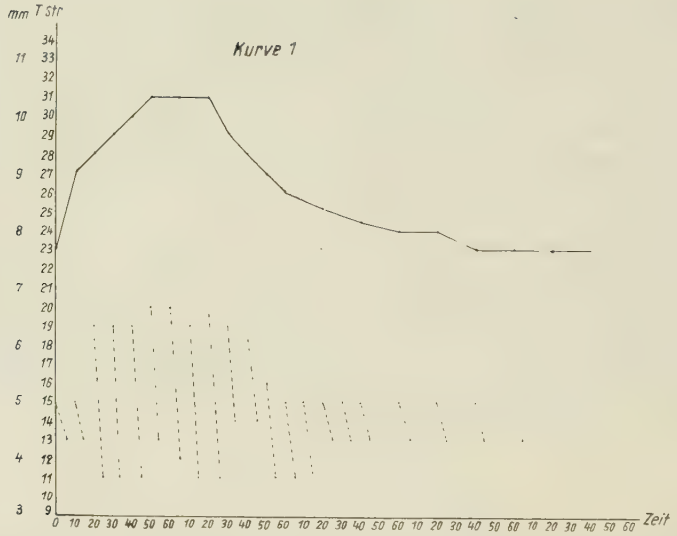
II. Teil.

Die experimentellen Ergebnisse.

Schon die fortlaufende, vergleichende Beobachtung beider sonst unbeeinflußten Pupillen über 24 Stunden bei dauerndem Aufenthalt im Dunkelzimmer führte zu interessanten Ergebnissen. Es zeigte sich nämlich, daß die amaurotische Pupille sich in ihrer Weite, abgesehen von kleinen vorübergehenden Erweiterungen durch Erregung, nicht veränderte, während auf der normalen Seite die Belichtungsmiosis in fast regelmäßiger Weite fortschreitend in der Nachmittagszeit bis gegen Mitternacht zunahm, um dann wieder, trotz unveränderter Dunkeladaptation, auf den Ausgangswert zurückzugehen. Bei einzelnen Tieren konnte die Differenz in der Belichtungsmiosis bis zu 2 mm betragen. Diesem Umstande muß natürlich ebenfalls bei allen Versuchen an lichtempfindlichen Augen, die sich über den Nachmittag bis zum Abend erstrecken, Rechnung getragen werden (siehe unten).

Im folgenden soll beschrieben werden, wie die beiden Pupillen sich einigen autonomen Nervengiften gegenüber verhalten, in welchem Umfange der Lichtreflex selbst bei Einhaltung gleichmäßiger Adaptationsbedingungen eine quantitative Erfassung der Giftwirkung, vor allem bei kleinen Dosen, unmöglich macht, und es soll an Hand der gewonnenen Resultate aufgezeigt werden, daß sich die amaurotisch starre Pupille für quantitative pharmakologische Untersuchungen in sehr befriedigender Weise eignet.

Adrenalin.

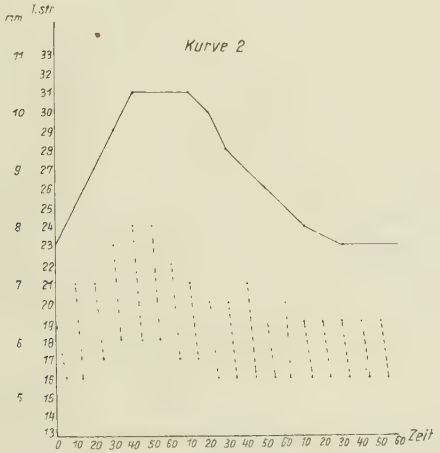


Adrenalin 1 : 1000; bdsts. 1 Tr. 1 × instilliert. Schwellenwertreaktion. Abends von 18—22 Uhr. R (Amaurose) ——— L (Normal) ..... Belichtung je 5 Minuten.

Im Gegensatz zum menschlichen Auge ist das Adrenalin 1 : 1000 selbst bei einmaliger Einträufelung in den Bindehautsack überschwellig, besonders wenn man bei herabgesetzter Beleuchtung beobachtet. Bei stärkerer Belichtung ist die Wirkung inkonstanter, und der schwache mydriatische Effekt wird zum großen Teile durch den Lichttonus des Sphinkters unterdrückt. Dagegen erweitert sich die amaurotische Pupille nach einem Tropfen Adrenalin 1 : 1000 wesentlich stärker. Die Mydriasis setzt schneller ein und klingt auch langsamer ab. Auf Kurve 1 sieht man eine Erweiterung der amaurotischen Pupille um 2,7 mm. Die Wirkung ist erst nach drei Stunden und vierzig Min. abgeklungen. Am normalen Auge ist für jede Messung eine Belichtungszeit von etwa 5 Min. vorgenommen worden. Zwischendurch wurde das Licht ausgeschaltet. So ergab sich die Möglichkeit, immer den Anfangswert der Dunkelpupille und den Wert der Hellpupille festzulegen. Es bedeuten also in allen folgenden Kurven die vertikalen gestrichelten Linien die Amplitude der Verengerung der Pupille bei Belichtung. Den Kopfpunkten entspricht der Durchmesser bei Beginn der Belichtung im Augenblick des Ablesens, die Fußpunkte zeigen die Durchmesser der Pupillen nach längerer Belichtung an.

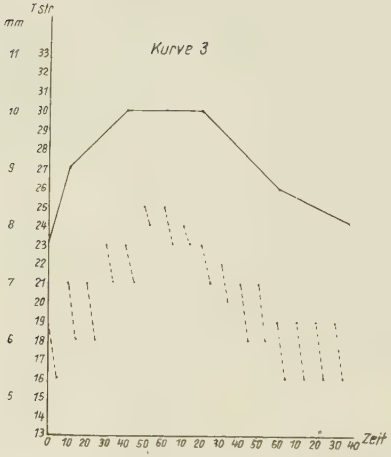
Würde man in der Kurve die Fußpunkte, die jeweils die Pupillenweite bei Belichtung zum Ausdruck bringen, miteinander verbinden, so würde in einer solchen Linie kaum eine Adrenalinwirkung zum Ausdruck kommen. Nur durch eine Verbindung der oberen Punkte, die die Weite der Pupillen zu Anfang der Belichtung darstellen, würde die Adrenalinwirkung in ihrem Ablauf kurvenmäßig erfaßt werden können. Dieses aber nur deshalb, weil alle Außenbedingungen des Versuchs konstant gehalten werden.

Auffallend ist nun die große Amplitude von Dunkelmydriasis und Belichtungsmiosis nach Adrenalin 1 : 1000. Da diese nicht in Erscheinung trat, wenn der Versuch vormittags und nicht abends angestellt wurde, sind bei einem anderen Tier die Versuche einmal morgens und einmal abends angestellt worden.



Adrenalin 1 : 1000; 1 × 1 Tr. bdsts. instilliert. (R. Amaurose) ———— L. (normal) ..... Abends 18—21 Uhr; Belichtung je 5 Minuten.

Auch bei diesen Tieren fanden sich abends die großen Amplituden auf der normalen Seite, während beim gleichen Tier die normale Seite vormittags sich ganz anders verhielt. Hierbei erweiterte sich die normale Pupille in annähernd gleichem Umfange, wobei aber die Differenz Dunkel- und Hellpupille mit Zunahme der Adrenalinwirkung nicht zunahm, sondern eher abnahm (siehe Kurve 2 und 3). Wie weit dieses unterschiedliche Verhalten der normalen Pupille mit der oben erwähnten Neigung zu Miosis gegen Abend zusammenhängt, zentrale Einflüsse hier also mitspielen, muß zunächst noch offen bleiben.



Adrenalin 1 : 1000; 1 × 1 Tr. bdsts. instilliert. (R. Amaurose) ———— L (normal) ..... Morgens 9—11 Uhr; Belichtung je 5 Minuten.

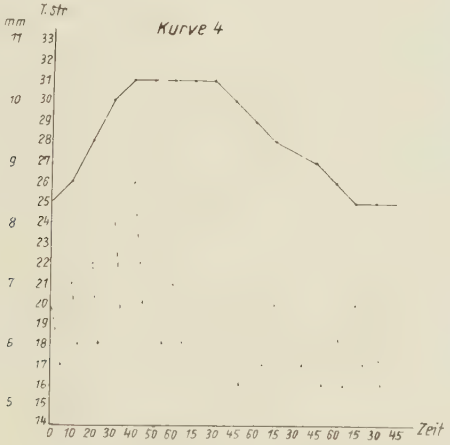
Jedenfalls geht aus den Adrenalinversuchen hervor, daß die mydriatische Wirkung an der amaurotischen Pupille in ruhiger, ganz eindeutiger, genau meßbarer Weise abläuft und auch dann in der gleichen verläßlichen Weise in Erscheinung treten würde, wenn die für gewöhnlich in Laboratorien schwer einzuhaltende Konstanz der Untersuchungsbedingungen (für Adaptation usw.) nicht gewährleistet ist.

Kokain.

Das 2%ige Kokain ist für die Pupille des Kaninchens nicht unterschwellig, wie angenommen wurde. Z. B. haben Fröhlich und Loewi[16]) ihre Adrenalinsensibilisierungsversuche an der Kaninchenpupille in der Weise vorgenommen, daß sie erst 2%iges Kokain und nach einiger Zeit Adrenalin 1 : 1000 instillierten. Es trat daraufhin Adrenalinmydriasis ein und die Autoren nahmen an, daß das Kokain nur eine Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung erzeugt habe. Es handelt sich aber hierbei zweifellos um eine Summationswirkung, denn wie Poos und Santori[17]) schon feststellten, und besonders auch aus den vorliegenden Versuchen hervorgeht, sind beide Mittel in den gebrauchten Konzentrationen für sich allein schon mydriatisch wirksam.

Allerdings ist bei Beobachtung bei hellem Tageslicht sowohl die Adrenalin- als auch die Kokainwirkung häufig kaum zu erkennen, da der mydriatische Effekt dauernd und je nach der Beleuchtung in un-

regelmäßiger Weise wohl größtenteils unterdrückt wird. Bei der Untersuchung unter konstanten Adaptationsbedingungen im Dunkelzimmer ist aber auch auf der normalen Seite (siehe Kurve 4) ein Erweiterungseffekt durch 2%iges Kokain, allerdings mit den entsprechenden Belichtungsschwankungen, nachweisbar. Auf der amaurotischen Seite ist, gleichgültig ob im hellen Laboratoriumsraum oder im Dunkelzimmer die ganze Wirkung des Kokains in einer klar und eindeutig verlaufenden Kurve sichtbar. Die nicht durch Lichteinwirkung gestörte amaurotisch starre Pupille erweitert sich um 2,3 mm, wobei die Wirkung nach 2 Stunden und 15 Min. abgelaufen ist. Die mydriatische Wirkung klingt besonders auffallend in höheren Kokaindosen (4 %) auf der normalen Seite infolge der Lichtwirkung auf die Pupille immer schneller ab, als auf der lichtunempfindlichen Seite.

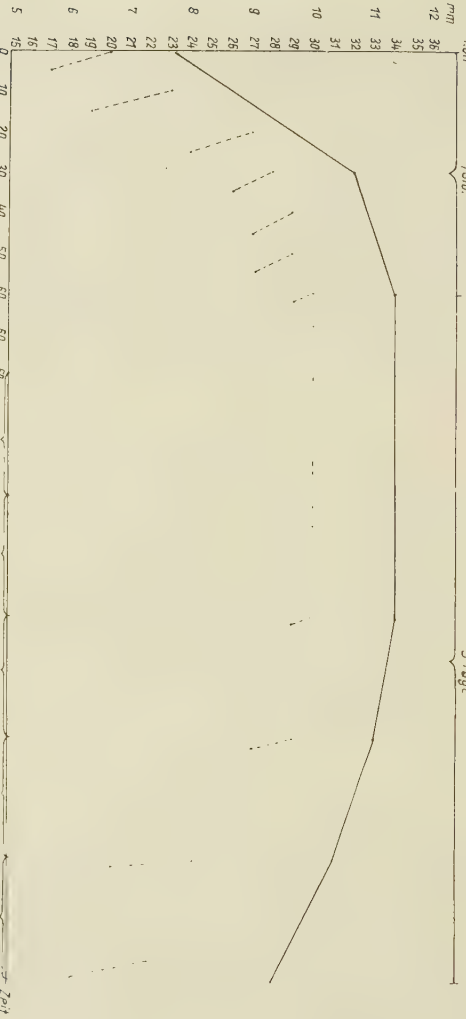


Cocain 2%ig; 1 × 1 Tr. bdsts. instilliert. Nachmittags. Belichtung je 5 Min.
R. (Amaurose) ——— L. (normal) .....

In pupillomotorischer Hinsicht verhalten sich also Adrenalin 1 : 1000 und Kokain 2%ig 1mal instilliert annähernd gleich.

Atropin.

Bei den Experimenten mit der Gruppe der parasympathisch lähmenden Gifte (untersucht wurden Atropin und Scopolamin) ergab sich zunächst die auffallende Tatsache, daß diese Mittel die amaurotische Pupille wesentlich stärker erweitern als die normale.



Atropin 1%ig; 1× 1 Tr. bdsts. instilliert; nach 5 Tagen abgebrochen. Belichtung je 5 Minuten. R. (Amaurose) ——— L. (normal) .....

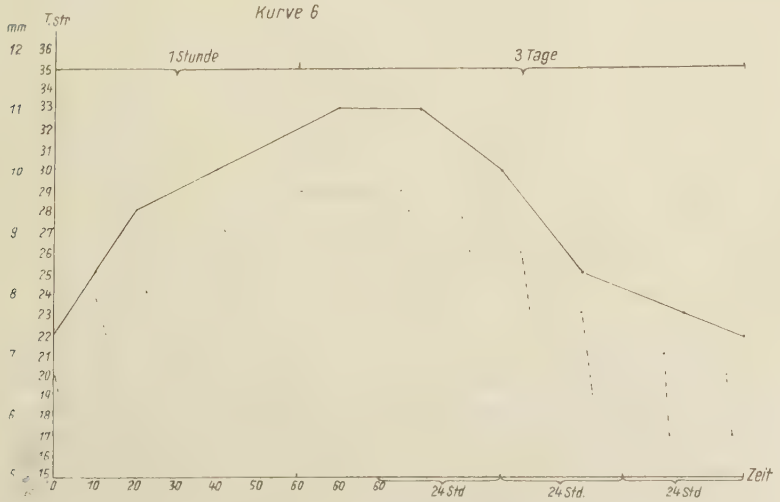
Kaninchen sind Atropin gegenüber sehr unterschiedlich giftempfindlich, so daß bei einigen Tieren die Atropinwirkung sehr viél früher abklingt als bei anderen. Nach Instillation einer 1%igen Lösung tritt jedoch in jedem Falle eine maximale Mydriasis auf, bei der die Lichtstarre auch mehrere Tage anhalten kann. Während dieser Zeit (etwas über 2 Tage auf Kurve 5) weist die atropinstarre Pupille nicht die

geringsten Schwankungen ihres Durchmessers auf. Die Pupille des amaurotischen Auges ist aber dauernd um 1,3 mm weiter. Die Anisokorie vergrößert sich, wenn mit dem Beginn der wiederkehrenden Lichtempfindlichkeit die Verengerung auf der normalen Seite schneller fortschreitet.

Die stärkere Mydriasis auf der amaurotischen Seite durch Atropin kann wohl durch das Ueberwiegen der Erweiterungskräfte bei der Amaurose durch Fehlen der zentralen Lichterregung und der Pupillenverengerungsimpulse erklärt werden, die auf der normalen Seite trotz der Atropinstarre entstehen und hier sehr wahrscheinlich gleichzeitig den Sympathicus hemmen (siehe oben B e h r[1]).

Scopolamin.

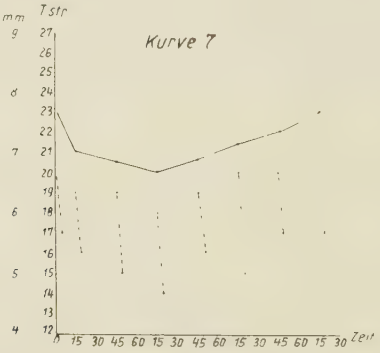
Auf Kurve 6 ist ein Versuch mit Scopolamin zur Anschauung gebracht. Um die Dauer des Experimentes nicht zu sehr in die Länge zu ziehen, wurde eine Lösung von 1 : 1000, beiderseits 1mal 1 Tropfen instilliert, benutzt. Es zeigen sich nach Scopolamineinträufelung dieselben unterschiedlichen Verhältnisse zwischen der amaurotischen und normalen Seite wie beim Atropin. Auch bei diesem Tier war während der Zeit der maximalen Scopolaminwirkung die amaurotische Pupille um 1,3 mm weiter als die normale.



Scopolamin 1 : 1000; 1 × 1 Tr. bdsts. instilliert. Nach 3 Tagen beendet. Belichtung je 5 Minuten. R. (Amaurose) ——— L. (normal) .....

Besonderen Schwierigkeiten begegnen wir bei der pharmakologischen Auswertung kleinerer Mengen miotisch wirkender Mittel, weil die Pupille bei überschwelligen Dosen sich wohl verengert, dabei aber ganz erhebliche Schwankungen aufweist, die zustande kommen durch die Summierung der miotischen Wirkung mit dem Lichtreflex bei wechselnder Adaptation und inkonstanter Beleuchtungsintensität. Auch hierbei gelangt man bei einer quantitativen Verfolgung der oben geforderten Konstanz der Untersuchungsbedingungen zu einer kurvenmäßigen Registrierung des Wirkungsablaufes, die hinsichtlich des Wirkungsgrades und der zeitlichen Verhältnisse wohl etwas regelmäßig, aber nur annäherungsweise richtig sein kann. Von der ausschließlich pharmakologischen Wirkung kann man jedenfalls keine Anschauung bekommen, da sich immer der miotisch wirkende pharmakologische Reiz mit dem Lichtreiz kombiniert. Es liegen hierbei also die umgekehrten Verhältnisse vor, wie z. B. beim Adrenalin und Kokain, deren mydriatische Wirkung z. T. durch den Lichttonus des Sphinkters unterdrückt werden kann.

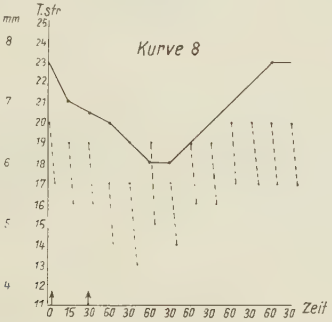
Pilocarpin.



Pilocarpin 1 : 250; 1 × 1 Tr. bdsts. instilliert.
Belichtung je 5 Minuten. R. (Amaurose) ———— L. (normal) .....

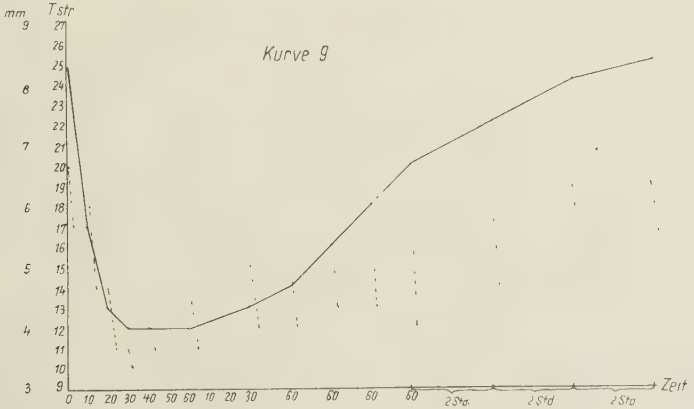
Pilocarpin, in Verdünnung 1 : 250 einem normalen Kaninchen in ein Auge eingeträufelt, führt, wenn man einfach die Pupille bei Tage betrachtet, kaum zu einer sicher erkennbaren Anisokorie. Selbst im Dunkelzimmer bei Konstanz aller Untersuchungsbedingungen ist auf der normalen Seite nur in unregelmäßiger Weise die Wirkung zu erkennen. Die Summierung der miotischen Wirkung der dünnen Pilocarpinlösung mit dem Lichtreiz führt wohl zu einer deutlichen Vergrößerung der Amplitude des Lichtreflexes. Auf der amaurotischen

Seite dagegen ist die wenn auch schwache Pilocarpinwirkung in ihrem zeitlichen Verlauf sicher meßbar (Kurve 7).



Pilocarpin 1 : 250; 2 × 1 Tr. bdsts. instilliert.
Belichtung je 5 Minuten. R. (Amaurose) ———— L. (normal) .....

Bei Wiederholung der Instillation von Pilocarpin 1 : 250 nach 30 Min. wird auf der amaurotischen Seite die Verengerung auch fast doppelt so stark, und die Wirkung hält auch annähernd doppelt so lange an (Kurve 8). Diese befriedigend genauen quantitativen Beziehungen sind auf der lichtempfindlichen Seite nicht in gleicher Weise feststellbar.



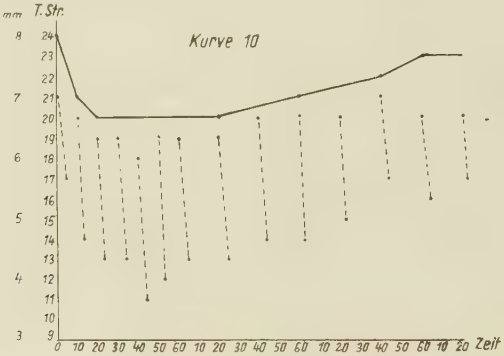
Pilocarpin 1%ig. 1 Tr. 1 × bdsts. instilliert.
Belichtung je 5 Minuten. R. (Amaurose) ———— L. (normal) .....

Der Versuch mit 1%iger Pilocarpinlösung beweist, daß die weite amaurotisch starre Pupille sich energisch und prompt verengern kann. Eine maximale Wirkung wird jedoch mit 1%iger Lösung noch nicht

erzielt. Die Verengerung wird auf der normalen Seite während des Wirkungsmaximums stärker, während gleichzeitig die Amplitude des Lichtreflexes kleiner wird. Die Wirkung war nach 11 Stunden abgelaufen.

Eserin.

In gleicher Weise verhalten sich die Pupillen dem Eserin (Kurve 10) gegenüber. Nach Instillation einer stark verdünnten Lösung 1 : 5000 verengert sich die amaurotische Pupille innerhalb 20 Min. um 1,3 mm, behält diese Verengerung für ½ Stunde bei und kehrt langsam wieder zum Ausgangspunkt zurück.



Eserin 1 : 5000; 1 × 1 Tr. bdsts. instilliert. 10.20 Uhr vormittags. Belichtung je 5 Minuten. R. (Amaurose) ——— L. (normal) .....

Die Eserinwirkung dauerte im ganzen 3 Stunden. Auf der normalen, lichtempfindlichen Seite kommt es wieder zu einer deutlichen Vergrößerung der Amplitude des Lichtreflexes, wahrscheinlich deshalb, weil die Erweiterungskräfte im Dunkeln die geringgradige miotische Wirkung noch zu überwinden vermögen, während bei der Belichtung sich der schwache pharmakologische Reiz mit dem Lichtreiz für den Sphinkter summiert.

Es muß aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß die einigermaßen regelmäßigen Werte für die Pupillendurchmesser der lichtempfindlichen Seite in quantitativer und zeitlicher Hinsicht bei fortlaufender Kontrolle in allen beschriebenen Versuchen nur deshalb zu erhalten waren, weil die Tiere unter den gleichen Untersuchungsbedingungen (Adaptation, Lichtquelle usw.) gehalten wurden. Dagegen wird man die wesentlich exakteren Meßresultate an der amaurotischen Pupille zu jeder Tageszeit, in jedem Laboratorium auch bei wechselnden Beleuchtungsverhältnissen erhalten können.

Zusammenfassung.

1. Eingangs wurde auf die Bedeutung der Pupille als Testobjekt für Wissenschaft und Klinik hingewiesen. Es wurden eine Reihe von Fehlerquellen angeführt, die bei Anwendung der pharmakodiagnostischen Methode am Auge zur Erkennung von Allgemeinstörungen zu diagnostischen Irrtümern Anlaß geben können. Im Zusammenhang hiermit wurden die, vom Auge selbst ausgehenden, erheblichen Schwierigkeiten, die sich bisher einer jeden pupillometrischen Methode entgegenstellten, erörtert. Diese Schwierigkeiten bestehen vor allem in der Inkonstanz der Pupillenweite durch dauernd wechselnde Adaptationszustände der Netzhaut, veränderte Belichtungsintensität durch Aenderung der Lidspaltenweite, durch die unterschiedliche pupillomotorische Wirksamkeit der verschiedenen Netzhautbezirke und durch die wechselnden Erregungszustände des Sphinkterzentrums durch endogene Einflüsse und machen unter gewöhnlichen Untersuchungsbedingungen die genaue Messung, besonders der geringer gradigen Tonusänderungen der autonom innervierten Irismuskeln an der Pupillenweite, unmöglich.

2. Selbst bei Einhaltung solcher Untersuchungsbedingungen, die eine Konstanz der Netzhautadaptation, der Belichtungsverhältnisse usw. gewährleisten, sind die Meßresultate Schwankungen unterworfen.

3. Um alle diese störenden, variablen Faktoren für die Pupille als Testobjekt auszuschalten, wurde bei einer Reihe von Kaninchen einseitige, künstliche Erblindung vorgenommen, und zwar entweder durch Zerstörung der Papilla nervi optici durch die diaskleral eingeführte Diathermienadel, oder durch Zerstörung von Netzhaut und Papille am hinteren Pol durch Abrasio unter Erhaltung der Innervation der Irismuskeln. Da bei den Kaninchen eine konsensuelle Reaktion nicht vorhanden ist, konnten jeweils die Reaktionen an der rechten, amaurotisch starren Pupille mit denen an der normalen Seite verglichen werden.

4. Die lichtstarre Pupille des Kaninchens beträgt durchschnittlich 7,6 mm und behält diesen Wert, abgesehen von geringgradigen, schnell vorübergehenden Erweiterungen bei Erregung der Tiere, absolut konstant.

5. Der amaurotischen Mydriasis beim Kaninchen liegt kein vollständiger Tonusverlust des Sphinkters zugrunde, denn parasympathisch lähmende Gifte vermögen die amaurotisch starre Pupille noch um 3,3 mm zu erweitern.

6. Bei den, im Hinblicke auf die Prüfung des spontanen Verhaltens der amaurotischen Pupille, angestellten Messungen bei vollständiger Dunkeladaptation über 24 Stunden ließ die Pupille des normalen Auges

eine deutliche Neigung zur Zunahme der Belichtungsmiosis von nachmittags 17 Uhr bis nach Mitternacht (bis zu 2 mm!) erkennen. Die amaurotische Pupille ließ zu dieser Zeit keine Veränderungen ihrer Weite erkennen.

7. An Hand von zwei Kurven, die die Adrenalinwirkung auf die Pupille betreffen, konnte gezeigt werden, daß es für die normale Pupille nicht gleichgültig ist, ob der Versuch nachmittags oder in den Abendstunden ausgeführt wird, während die Adrenalinreaktion an der amaurotisch starren Pupille vormittags und gegen Abend gleich war.

8. Bei Anwendung von Sympathicusreizmitteln und parasympathischen Erregungsmitteln kann auf der lichtempfindlichen Seite eine auffallende Vergrößerung der Differenz zwischen Dunkelmydriasis und Belichtungsmiosis in Erscheinung treten.

9. Auf der lichtempfindlichen Seite wird eine schwache mydriatische Wirkung z. B. durch Kokain und Adrenalin durch den Lichttonus des Sphinkters teilweise unterdrückt, während die pharmakologisch-miotische Wirkung sich mit der Lichtmiosis summiert. Die ausschließlich pharmakologisch bedingten Wirkungsbilder kommen quantitativ nur auf der amaurotischen Seite zum Ausdruck.

10. Während der Zeit der beiderseitigen maximalen Wirkung der Mydriatica (Atropin, Scopolamin, Kokain 4 %) bleibt immer eine Anisokorie bestehen, und zwar war die Mydriasis auf der amaurotischen Seite um etwa 1,3 mm weiter als auf der lichtempfindlichen Seite.

11. Durch das Fehlen aller jener störenden Einflüsse, die durch die Lichtempfindlichkeit gegeben sind, eignet sich die amaurotisch-starre Pupille zu quantitativen Vergleichsuntersuchungen. So ergab sich, daß die mydriatische Wirkung einer Adrenalinwirkung 1 : 1000 bei Instillation der einer 2%igen Kokainsalzlösung entspricht.

12. Durch die, in der vorliegenden Arbeit zum ersten Male, vorgenommenen Untersuchungen an der amaurotisch starren Pupille, hinsichtlich ihrer Reaktionsweise auf pupillomotorische Substanzen, konnte in den verschiedensten Hinsichten eine derartige Ueberlegenheit über die Pupille lichtempfindlicher Augen festgestellt werden, daß die amaurotisch-starre Pupille ein in hervorragendem Maße geeignetes Testobjekt besonders zur quantitativen und zuverlässigen Auswertung pharmakologischer Reaktionen empfohlen werden muß.

Schrifttumsverzeichnis.

1. Behr, Carl: Die Lehre von den Pupillenbewegungen. Springer, Berlin 1924.
2. Poos, F.: Ueber den Wirkungsmechanismus der Sympathicusreizmittel auf die isolierten Irismuskeln. Klin. Mon. f. Augenh. Bd. 77, S. 6, 1926.

   Derselbe: Pharmakologische und physiologische Untersuchungen an den isolierten Irismuskeln. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 126, Nr. 307, 1927.
4. Schirmer, O.: Untersuchungen zur Physiologie der Pupillenweite. Arch. f. Ophthalmol. Bd. 40, S. 8, 1894.
5. Müller, Joh.: Handbuch der Physiologie des Menschen. 3. Aufl. 2.
6. Haab: Beobachtung eines neuen Pupillenreflexes. Festschrift zur Feier des 50jährigen Doktorjubiläums Nägelis und Cöllikers, Zürich 1891.
7. Wieland u. Schoen: Die Beziehungen zwischen Pupillenweite und Kohlensäurespannung des Blutes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 100, S. 190, 1923.
8. Meltzer, S. J. u. Meltzer-Auer, Clara: Ueber die Einwirkung von subkutanen Einspritzungen und Einträufelungen in den Bindehautsack von Adrenalin auf die Pupille von Kaninchen, deren oberes Halsganglion entfernt ist. Zentralbl. f. Physiologie Bd. 17, S. 651, 1903.

   Dieselben: Ueber die Einwirkung von subkutanen Einspritzungen von Adrenalin auf das Auge von Katzen, deren Sympathicus reseziert und deren oberes Halsganglion entfernt ist. Zentralbl. f. Physiologie Bd. 17, S. 652, 1903.
9. Loewi, O.: Ueber eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 59, S. 83, 1908.

10. Verderame, F.: Ueber die Beteiligung der Pupille am Krankheitsbilde des Keratokoms. Torino 1926, Ref.: Ztrbl. f. Ophth. Bd. 18, S. 50, 1927.

11. Löwy, C.: Ueber eine Beziehung zwischen Pupillenreaktion und Facialis. Monatsschrft. f. Ohrenhlkd. und Laryngo-Rhin. Bd. 67, S. 48, 1933.

12. Poos, F.: Ueber eine „Beziehung" zwischen Pupillenreaktion und Facialis. (Bemerkungen zur vorstehenden Arbeit von C. Löwy.) Monatsschrft. f. Ohrenhlkde. u. Laryngo-Rhin. Bd. 67, S. 1054, 1933.

13. Adrogué, Estéban und Manuel Balado: Wirkung des Adrenalins auf die menschliche Pupille bei verschiedenen Innervationszuständen der Iris. Arch. de oft. de Buenos Aires Bd. 2, S. 209, 1927.

14. Trendelenburg, P.: Die Adrenalinsekretion unter normalen und gestörten Bedingungen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 21, 2. Abt., S. 500, 1923; Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 39, 1923.

15. Shimidzu: Quantitative Messungen der Adrenalinsekretion nach dem Zuckerstich und nach Vergiftungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 103, S. 52, 1924.

Derselbe: Versuche über die Steigerung der Adrenalinemfindlichkeit sympathisch innervierter Organe nach der Abtrennung von den zugehörigen Ganglien. Bd. 104, S. 2254, 1924.

16. Fröhlich, A. u. Loewi, O.: Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie des autonomen Nervensystems: Ueber Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 159, 1910.

17. Poos, F. u. Santori, G.: Die pupillomotorische und akkomodationsbeeinflussende Wirkung der autonomen Nervengifte bei relativ aufgehobener Blutkammerwasserschranke (Sympathicuslähmung). Arch. f. Ophth. Bd. 121, S. 465, 1929.

Lebenslauf.

Am 7. März 1908 wurde ich in Wellingholzhausen i. H. als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. H. Große Schönepauck und seiner Ehefrau Franziska, geb. Schwengel, geboren. Nach Besuch der Volksschule kam ich auf das Lyzeum und Oberlyzeum der Ursulinen in Haselünne, wo ich Februar 1929 die Reifeprüfung bestand. Mein medizinisches Studium begann mit dem Sommersemester 1929. Ich studierte an den Universitäten Münster, Heidelberg, Köln und Wien. 1931 bestand ich an der Universität Münster das Physikum und 1935 dortselbst das med. Staatsexamen.